



TITLE:

Initial PSA 100 ng/ml 以上の非転移性前立腺癌に対する局所治療の有用性の検討 : 多施設共同後ろ向き研究

AUTHOR(S):

黒本, 暁人; 田中, 峻希; 小山, 淳太郎; 後藤, 拓郎; 木村, 信吾; 勝又, 有記; 明円, 真吾; ... 星, 宣次; 沼畑, 健司; 荒井, 陽一

CITATION:

黒本, 暁人 ...[et al]. Initial PSA 100 ng/ml 以上の非転移性前立腺癌に対する局所治療の有用性の検討 : 多施設共同後ろ向き研究. 泌尿器科紀要 2017, 63(12): 515-520

ISSUE DATE:

2017-12-31

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_63_12_515

RIGHT:

許諾条件により本文は2019/01/01に公開

Initial PSA 100 ng/ml 以上の非転移性前立腺癌に対する 局所治療の有用性の検討：多施設共同後ろ向き研究

黒本 暁人¹, 田中 峻希², 小山 淳太郎³, 後藤 拓郎⁴
木村 信吾⁵, 勝又 有記⁶, 明円 真吾⁷, 小澤 迪喜¹
諸角 謙人¹, 佐藤 真彦¹, 星 宣次¹, 沼畑 健司¹
荒井 陽一⁸

¹山形県立中央病院泌尿器科, ²宮城県立がんセンター泌尿器科

³白河厚生総合病院泌尿器科, ⁴東北労災病院泌尿器科

⁵岩手県立磐井病院泌尿器科, ⁶いわき市立総合磐城共立病院泌尿器科

⁷八戸市立市民病院泌尿器科, ⁸東北大学病院泌尿器科

AVAILABILITY OF LOCAL THERAPY TO CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER FOR M0 PATIENTS WITH INITIAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN 100 NG/ML OR HIGHER

Akito KUROMOTO¹, Takaki TANAKA², Juntaro KOYAMA³, Takuro GOTO⁴,
Shingo KIMURA⁵, Yuki KATSUMATA⁶, Shingo MYOEN⁷, Michinobu OZAWA¹,
Kento MOROZUMI¹, Masahiko SATO¹, Senji HOSHI¹, Kenji NUMAHATA¹
and Yoichi ARAI⁸

¹The Department of Urology, Yamagata Prefectural Central Hospital

²The Department of Urology, Miyagi Cancer Center

³The Department of Urology, Shirakawa Kousei General Hospital

⁴The Department of Urology, Tohoku Rosai Hospital

⁵The Department of Urology, Iwate Prefectural Iwai Hospital

⁶The Department of Urology, Iwaki Kyouritsu Hospital

⁷The Department of Urology, Hachinohe City Hospital

⁸The Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

Prostate cancer patients with initial PSA 100 ng/ml or greater who received transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and were staged as M0 by imaging studies from 2011 to 2014 in seven hospitals, were enrolled in the study. Castration-resistant prostate cancer (CRPC)-free survival was compared between the two treatment groups: androgen deprivation therapy (ADT) alone and ADT plus local therapy. Of 142 prostate cancer patients with initial PSA 100 ng/ml or greater, 49 (34.5%) had no metastases and final analysis was performed on 46 patients. Thirty one M0 patients received ADT alone, and 15 received ADT plus local therapy. During follow-up (median 31 months, range 1-56 months) 13 patients (42%) in the ADT alone group progressed to CRPC. One- and two-year CRPC-free survival rates were 72.5 and 53%, respectively. No patients with ADT plus local therapy developed CRPC, and time to CRPC was prolonged significantly ($p = 0.002$). On multivariate analysis for the group with ADT alone, PSA nadir of more than 0.2 ng/ml and cN1 were independent predictors for progression to CRPC ($p = 0.009, 0.031$). About one third of prostate cancer patients with initial PSA 100 ng/ml or greater had clinically no metastases. Local therapy to prostate combined with ADT may prolong time to CRPC compared with ADT alone. A subset of men with a PSA nadir of more than 0.2 ng/ml after ADT and cN1 could benefit from local therapy.

(Hinyokika Kyo 63 : 515-520, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_12_515)

Key words : Prostate cancer, No metastases, PSA 100 ng/ml, Local therapy, Androgen deprivation therapy

緒 言

前立腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) は前立腺に特異的なマーカーであり, 数値が高いほど前立腺癌である可能性は高い. PSA 20 ng/ml 以上では

半数以上が, PSA 100 ng/ml 以上であればほぼ100%前立腺癌であると報告される^{1,2)}. 本邦の2006年発行の前立腺癌診療ガイドラインにおいては Rana らの報告を引用し, 「治療前の PSA が 100 ng/ml 以上であれば100%遠隔転移を意味する」という一文が盛り込ま

れている^{3,4)}。2013年 EAU ガイドラインでも同様の記載がある⁵⁾。これまで initial PSA が 100 ng/ml 以上とわめて高い場合は、転移性前立腺癌を想定した診療がなされていると推測される。

最近、Sattin ら⁶⁾は、スウェーデンにおける大規模データベース PCBaSe (Prostate Cancer Data Base Sweden 2.0) を利用して、1998~2009年に前立腺癌と診断された15,635例を検討した。その結果、initial PSA \geq 100 ng/ml 症例の25%は画像上遠隔転移を認めなかった。必ずしも PSA 値だけで遠隔転移を診断できないことが示された。

一方、限局性前立腺癌において D' Amico の分類では initial PSA は予後規定因子とされているが⁷⁾、遠隔転移のある症例においては initial PSA 高値は予後不良因子ではないとの報告もされている⁸⁾。

今回われわれは initial PSA 100 ng/ml 以上の日本人前立腺癌患者を対象とし、画像上遠隔転移のない M0 患者について、局所療法の意義について後ろ向きに検討を行った。

対 象 と 方 法

地域中核病院（がん連携拠点病院）7施設での2011年1月~2014年12月の期間に前立腺生検で前立腺癌と診断された患者のうち前立腺生検前の initial PSA \geq 100 ng/ml で画像上、遠隔転移のない症例を対象とした。

前立腺生検は全例で経直腸の前立腺生検を施行し、病理学的評価は前立腺癌取り扱い規約第4版⁹⁾に準じた。また、T分類は直腸診と経直腸超音波、computed tomography (CT)、magnetic resonance imaging (MRI) のいずれかで評価、N分類は CT ないし MRI、M分類は CT ないし bone scan で評価した。

一次治療は androgen deprivation therapy (ADT) が選択され、LHRH アゴニスト、LHRH アンタゴニスト、外科的去勢術のいずれかの治療に抗アンドロゲン薬（ビカルタミド）を併用した combined androgen blockade (CAB) が行われた。抗アンドロゲン薬は経過中に主治医の判断で、休薬、再開をされた。治療開始後は3カ月に1回の PSA 測定を行い、主治医の判断で適宜、画像診断を行った。

ADT 後の局所療法は主治医の判断で行われた。局所療法として前立腺全摘術を行った場合、術後に薬剤を中止とした。前立腺癌取り扱い規約第4版⁹⁾に準じ、PSA $>$ 0.2 ng/ml となった時点で PSA 再発と診断し ADT を再開した。局所療法として放射線治療を併用した場合は照射後も1~2年 ADT の併用を行い、PSA nadir + 2.0 ng/ml を再発とし ADT を再開した。

去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer, CRPC）の診断は、局所療法の有無にかかわ

らず、CAB 療法中に4週間以上あけて測定した PSA が nadir 値より25%以上上昇した場合とした。Anti-androgen withdrawal-syndrome (AWS) の有無は考慮していない。なお、CRPC の診断においては、血清テストステロンは必ずしも測定しなかった。

CRPC までの期間を予測する因子として、患者の生検時の年齢、initial PSA、生検時の Gleason score、治療前の TNM 分類、局所療法の有無、ADT 開始後6カ月後の PSA 低下率、ADT 後の PSA nadir 値とそれまでの期間（time to nadir: TTN）を評価した。

本研究は参加各施設で倫理委員会の承認を得て行った。

統計ソフトは SPSS を用い、患者背景のパラメータの比較は χ^2 検定を使用し、無 CRPC 生存率（CRPC-free survival）の解析には Kaplan-Meier 法で推定し、ログランク検定を行った。予後予測因子はコックス比例ハザード回帰・ステップワイズ法で変数選択し、強制投入法で最終解析した。それぞれ $p < 0.05$ を統計学的に有意差があると定義した。

結 果

initial PSA \geq 100 ng/ml の前立腺癌患者は計155例であった。画像診断がされなかった1例と、他院紹介などで治療経過不明の12例を除外し、計142例が評価可能であった。この142例中画像上転移のない M0 症例は49例（34.5%）であった。49例中、48例で bone scan が施行され、43例で胸部骨盤 CT、21例で MRI が施行された。Bone scan を施行されていない1例は CT のみの画像検査であったが、その他の症例はすべて2種以上の画像検査での評価が行われていた。PET (positron emission tomography)-CT は1例も施行されていなかった。

本検討は ADT 単独治療群を対象とした ADT 施行後の局所療法の意義の検討が目的であることから、即時に前立腺全摘術を行った2例と、CRPC となったのちに局所治療（前立腺膀胱全摘）を施行した1例を除外した46例を最終解析対象とした。

46例全例で初期治療として ADT が開始された。31例では ADT が単独治療として行われ（ADT 単独群）、15例では局所療法が追加された（局所療法併用群）。局所療法は、12例に根治的放射線療法、3例に前立腺全摘術が行われた。局所療法併用群の局所治療の時期の中央値は ADT 開始後7（4~40）カ月で、13例は15カ月以内に行われた。局所治療後に1年以上 ADT を施行しなかった症例は15例中5例であった。全症例の観察期間中央値34.5（6~54）カ月における死亡例は3例で、局所療法併用群1例、ADT 単独群で2例であったが、いずれも他因死であった。

両群の年齢、initial PSA、Gleason score、病期分類を

Table 1. Baseline patient characteristics

		Total (n = 46)	ADT alone (n = 31)	ADT + local therapy (n = 15)	P
Age	Median	76 (55-87)	77 (55-87)	71 (57-83)	0.009
Follow-up period (months)	Median	34.5 (6-54)	38 (6-54)	29 (16-54)	0.286
iPSA (ng/ml)	Median	178 (100-2,764)	178 (100-2,194)	178 (106-2,764)	0.788
Gleason score	-6	2	2	0	0.472
	7	10	5	5	
	8	11	7	4	
	9	21	15	6	
	10	2	2	0	
cT	1	2	1	1	0.691
	2	8	4	4	
	3a	15	11	4	
	3b	13	10	3	
	4	8	5	3	
cN	0	28	16	12	0.061
	1	18	15	3	
N 個数 (個)	1	8	7	1	0.588
	≥2	10	8	2	
N 最大径 (mm)	10-29	15	13	2	0.755
	≥30	3	2	1	

iPSA: initial PSA.

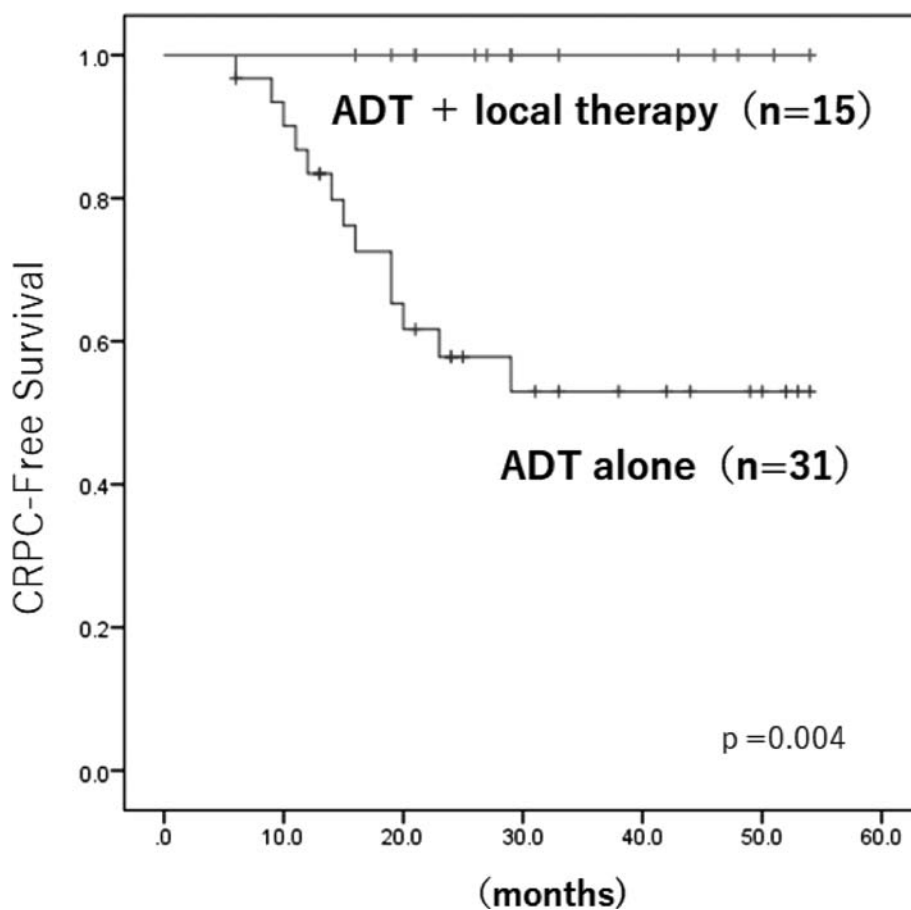
**Fig. 1.** Kaplan-Meier curves of CRPC-free survival by treatment modality.

Table 2. Univariate and multivariate Cox regression analyses for prognostications of CRPC-free survival for 31 patients treated with ADT alone

		n	Univariate analysis	Multivariate analysis			P
			P	Risk rate	95% CI		
					Lower	Upper	
iPSA	100–199	20	Reference				
	200–499	8	0.302				
	500–	3	0.212				
cT	–3a	16	Reference				
	3b–	15	0.765				
cN	0	16	Reference				
	1	15	0.051	3.878	1.119	13.442	0.033
Gleason score	–8	14	Reference				
	9–	17	0.012	3.547	0.923	13.635	0.065
PSA decrease at 6 months	99%–	11	Reference				
	–99%	20	0.036				
PSA nadir	≤0.2	21	Reference				
	>0.2	10	0.001	4.872	1.481	16.032	0.009
TTN	≤12	15	Reference				
	>12–	16	0.038				

CI: Confidence interval, iPSA: initial PSA, TTN: Time to nadir.

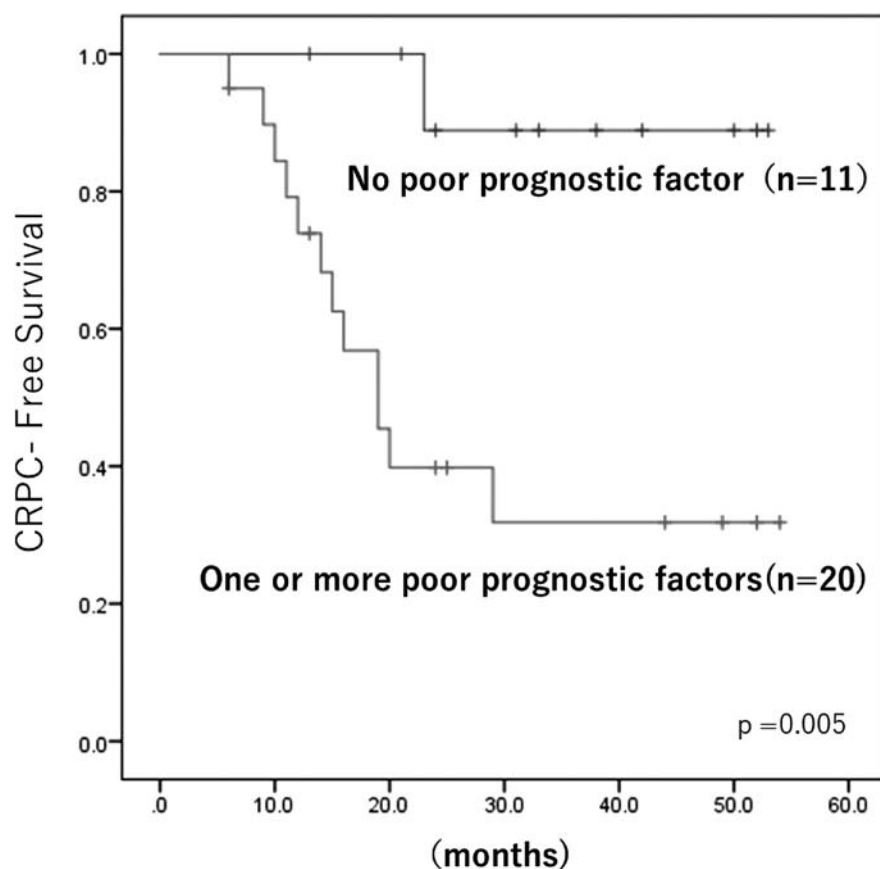
**Fig. 2.** Kaplan-Meier curves of CRPC-free survival by poor prognostic factors for 31 patients treated with ADT alone.

Table 1 に示した. 年齢を除き患者背景に有意差はなかった (Table 1). ADT 単独群では 31 例中 13 例 (42%) が CRPC となり, 1, 2 年無 CRPC 生存率はそれぞれ 72.5, 53% であった. 局所療法併用群は, 観察期間中 CRPC となった症例は 1 例もなく, 2 年無 CRPC 生存率は 100% であった. 局所療法併用群は有意に無 CRPC 生存率が良好であった ($p = 0.004$) (Fig. 1).

ADT 単独群で CRPC までの期間に関与する因子の検討し, 多変量解析では PSA nadir > 0.2 ng/ml ($p = 0.009$), cN1 ($p = 0.033$) が有意な因子であった (Table 2). この予後不良因子非該当症例と, 1 項目以上該当例で比較したところ, 前者で有意に無 CRPC 生存率が良好であった ($p = 0.005$). 2 年無 CRPC 生存率はそれぞれ, 88.9, 45.5% であった (Fig. 2).

局所治療併用群においても, cN1 は 3 例存在したが, CRPC へ進展した症例はなかった. これら 3 例に対しての局所治療は, 1 例は前立腺全摘術+骨盤リンパ節郭清, 2 例は骨盤内 50 Gy+前立腺部 20 Gy の外照射治療であった. また, 腫大リンパ節の数, 大きさと CRPC への期間との有意な関連は認めなかった.

局所治療併用群における局所治療前の PSA の中央値は 0.257 ng/ml (0.01~13.7 ng/ml), 治療終了直後の PSA 中央値は 0.03 ng/ml (0.01~0.31 ng/ml) であった. 局所治療前 PSA が 0.01 ng/ml であった 2 例を除き, すべての症例が局所治療後に 50% 以上の PSA 低下を認めた.

考 察

本研究において initial PSA 100 ng/ml 以上の前立腺癌患者の約三分の一は非転移性であった. Rana らの報告では, initial PSA ≥ 100 ng/ml では 100% 遠隔転移を有する, と結論付けられていたが, 検討症例数はわずか 25 例であった⁴⁾. 一方, Sattin らの報告では initial PSA ≥ 100 ng/ml で転移のない M0 症例は全体の約 25% で, 今回の検討結果に近い頻度であった⁶⁾. したがって PSA が 100 ng/ml を越える場合でも, 局所療法によって予後を改善できる症例が一定数存在すると考えられ, 画像診断による正確な病期診断が必要である.

Initial PSA ≥ 100 ng/ml で遠隔転移のない M0 症例の治療方法や成績については詳細な報告は少ない. 前述のスウェーデンにおける大規模データベース PCBaSe の解析では, initial PSA ≥ 100 ng/ml の場合, M0 群の 5 年癌特異的生存率は 72% であり, M1 群の 39% と比較して明らかに予後が良好であった⁶⁾. この M0 症例のほとんどは初期治療として ADT が行われ, 根治療法が施行されたのは 5% 以下であった. したがって, この成績はおおむね ADT 単独の治療成績と

も解釈できる. 一方, これまでの報告や今回の検討からも, initial PSA ≥ 100 ng/ml 症例の多くは cT3 以上の局所進行癌である. ADT または局所療法の単独療法では一定の限界があり, 併用療法の可能性を検討することは意義があると思われる.

今回の検討では, 局所療法併用群が, ADT 単独群に比して有意に CRPC までの期間を延長していた. 観察期間中, 局所療法併用群では CRPC への進行が 1 例もなかった. そこで, ADT 単独群の CRPC 予測因子を明らかにするために ADT 単独群での予後不良因子の検討を行った. その結果, ADT 開始後の PSA nadir > 0.2 ng/ml, cN1 が CRPC までの期間を予測する独立した因子であった. 局所療法併用群における, 局所治療の時期の中央値は ADT 開始後 7 カ月であり, 多くの症例で PSA nadir に到達する前に局所療法が行われていた. 局所療法併用群で, PSA nadir > 0.2 ng/ml の予後不良因子を持つ症例がどの程度含まれていたかは不明である. しかし, 局所治療併用群の半数以上は治療直前の PSA は 0.2 ng/ml 以上であり, この中の予後不良群が局所療法でサルベージされていた可能性が考えられる.

また, 局所治療併用群にはもう 1 つの予後不良因子である cN1 症例が 3 例含まれていた. 3 例とも骨盤リンパ節病変を考慮した治療方法を施行され, その後 CRPC となった症例はなかった.

Initial PSA ≥ 100 ng/ml では画像上転移がない場合でも微小転移が存在する可能性も考えられるため, 局所療法の意義については慎重を要する. 最近, 画像上転移のある M1 前立腺癌においても局所療法の併用で予後が改善される報告がなされており, 今回の結果を支持するものであろう^{10,11)}. また M1 前立腺癌に局所療法を併用する研究については 3 つの RCT が進行中であり (NCT01751438, NCT01957436, NCT00268476), 今後, 転移癌においても局所療法の意義が明らかになるものと期待される. 局所治療法に関しては本検討では手術と放射線治療を局所治療群として一群にまとめ検討した. 前述の報告では局所治療としての手術療法と放射線療法では予後に有意差はなく, とともに有効であった. 本検討においては症例数が少なく, 局所治療群では 1 例も CRPC になっていないことから局所治療法間での優位性の検討は困難である. また, Qin らの検討は, ADT 中の有転移前立腺癌患者に経尿道的な前立腺切除術を施行した群では施行しない群よりも有意に PSA nadir が低下し, TTN が延長した¹²⁾. さらに ADT 奏効期間も延長したことから, 観察期間を延長すれば OS や癌特異的生存率の改善も期待できると考察している. 経尿道的な前立腺切除術は非転移性前立腺癌に対しての標準治療ではないが, 局所治療は, 種類を問わず一定以上の効果はあげられるものと推察で

きる。

以上から、initial PSA \geq 100 ng/ml の場合でも、注意深い画像検査にて遠隔転移のない症例においては、局所治療の併用にて予後が改善できる可能性が示唆される。一方、本検討では遠隔転移のない47例中36例(77%)はcT3以上と、局所進行癌であった。局所治療の方法を選択するにあたっては、年齢、併存症などの他に、治療による合併症を考慮して検討する必要がある。自験例のADT単独療法群では半数以上がCRPCとなるまでに2年以上の経過があった。したがって期待余命が短い症例においては局所療法のメリット、デメリットを考慮し適応を慎重に行う必要がある。今回の検討で判明したPSA nadir $>$ 0.2 ng/ml, cN1などの予後不良症例に対しては、ADT単独治療では限界があり、局所療法を検討する必要があると考えられる。ただし、今回の成績からは、適切な局所治療の方法と時期、ADTの期間に関して明確な答えが出せない。

本検討は中核病院7施設での後ろ向き研究であり、治療選択のバイアスの可能性が考えられる。局所療法の適応や方法は主治医の判断で行われた。両群の背景因子に差はないものの、一般状態の良好な症例に局所療法が選択された可能性が否定できない。また観察期間が短いため、局所療法が全生存率を改善できるかどうか不明である。さらに両群とも有害事象や生活の質に関する評価がされていない。今後多数例での前向きの検証が必要である。

結 論

Initial PSA 100 ng/ml 以上の前立腺癌患者の約三分の一は非転移性であった。これら症例に対し、ADT単独治療では3割以上が2年以内にCRPCへと進行した。一方、放射線療法や手術療法などの局所治療の併用にてCRPCまでの期間が有意に延長した。cN1症例やADT開始後のPSA nadir $>$ 0.2 ng/ml症例では、ADT単独療法のみではCRPCまでの期間が有意に短く、局所療法併用にて予後が改善できる可能性がある。

文 献

- 1) Jang JY and Kim YS: Is prostate biopsy essential to diagnose prostate cancer in the older patient with

- extremely high prostate-specific antigen? Korean J Urol **53**: 82-86, 2012
- 2) Philip J, Manikandan R, Javle P, et al.: Prostate cancer diagnosis: should patients with prostate specific antigen $>$ 10 ng/ml have stratified prostate biopsy protocols? Cancer Detect Prev **32**: 314-318, 2009
- 3) 前立腺癌診療ガイドライン2006年版. 日本泌尿器科学会編. pp 29-60, 金原出版, 東京, 2006
- 4) Rana A, Karamanis K, Lucas MG, et al.: Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. Br J Urol **69**: 277-281, 1992
- 5) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.: EAU Guidelines on Prostate Cancer: Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. Eur Urol **65**: 124-137, 2014
- 6) Stattin K, Sandin F, Bratt O, et al.: The risk of distant metastases and cancer specific survival in men with serum prostate specific antigen values above 100 ng/ml. J Urol **194**: 1594-1600, 2015
- 7) D'Amico AV, Whittington R, Bruce Malkowicz B, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA **280**: 969-974, 1998
- 8) Izumi K, Lin WJ, Miyamoto H, et al.: Outcomes and predictive factors of prostate cancer patients with extremely high prostate-specific antigen level. J Cancer Res Clin Oncol **140**: 1413-1419, 2014
- 9) 前立腺癌取り扱い規約第4版. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編. 金原出版, 東京, 2010
- 10) Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al.: Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. J Clin Oncol **20**: 2835-2842, 2016
- 11) Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, et al.: Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: current concepts and future perspectives. Eur Urol **69**: 775-787, 2016
- 12) Qin XJ, Ma CG, Ye DW, et al.: Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation—a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer—Urol Oncol **30**: 145-149, 2012

(Received on April 7, 2017)
(Accepted on August 7, 2017)